

Title	-cell-specific overexpression of adiponectin receptor 1 does not improve diabetes mellitus in Akita mice(Abstract_要旨)
Author(s)	Choi, Jungmi
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2020-03-23
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k22386
Right	This is an open access article under the CC BY license https://www.plos.org/license
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（社会健康医学）	氏 名	崔 廷米
論文題目	β -cell-specific overexpression of adiponectin receptor 1 does not improve diabetes mellitus in Akita mice. (膵 β 細胞特異的に発現させた AdipoR 1 は Akita マウスの糖尿病を改善しない)		
(論文内容の要旨)			
<p>糖尿病では膵 β 細胞量の減少が主要な病態であり、β 細胞量の回復・減少防止は糖尿病治療の一つとして期待されている。脂肪細胞から分泌されるタンパク質アディポネクチンは、内臓脂肪が増えると、アディポネクチンの分泌が減少し、糖尿病・高血圧・脂質異常症を発症させ、悪化させる原因として報告されている。また、ウォーキングなどの運動による生活習慣の改善がアディポネクチンの分泌を増加させることから生活習慣病を防ぐ物質として注目されている。また、アディポネクチン受容体である AdipoR1 および AdipoR2 シグナルを介し直接抗アポトーシス作用により β 細胞を保護すると主張されている。しかし、いくつかの糖尿病モデルマウスを用いてアディポネクチン投与による β 細胞保護作用を検討した報告は、劇的な改善を示すものから、全く効果を示さないものまで存在し、一致した結論が示されていなかった。</p> <p>アディポネクチンとその受容体の反応速度論的な観点に着目し、アディポネクチンの受容体解離定数がアディポネクチン濃度に比べて極めて低いことから、生理学的な状態で既に結合は飽和していると考えた。したがって、投与による β 細胞保護効果は受容体量が決定要因であり、効果の評価が定まらない理由として、受容体量が実験ごとにばらついているためとの着想を得た。そこで、本研究では膵 β 細胞特異的に AdipoR1 を過剰発現するトランスジェニック (AdipoR1 Tg) マウスを作成し、受容体の過剰発現により β 細胞保護効果を見ることがにした。小胞体ストレスによる膵 β 細胞アポトーシス誘導が糖尿病の原因となるモデルマウス、Akita マウス (Ins2 C96Y/+) と交配を行い、得られた AdipoR1 Tg/Akita マウスを用いて、AdipoR1 過剰発現を介した膵 β 細胞保護機能の有無を検討した。</p> <p>膵 β 細胞由来細胞株 MIN6 と AdipoR1 Tg マウスの膵島を用いて、AdipoR1 の過剰発現によるシグナル AMPK と AKT のリン酸化が活性されることを確認し、AdipoR1 によりアディポネクチン作用が制御されるという仮説を証明した。しかし、AdipoR1/Akita マウスと Akita マウスとでは耐糖能に有意な差は見られず、膵 β 細胞でのインスリン含量、細胞組織学的観察による膵 β 細胞の破壊を観察した結果でも AdipoR1/Akita マウスは Akita マウスと変わらず、有意な差は見られなかった。</p> <p>これらの結果から AdipoR1 受容体の膵 β 細胞特異的過剰発現は、シグナルの</p>			

<p>増強をもたらすが、Akita マウスにおける小胞体ストレスによるβ細胞破壊に保護的な効果を持たず、アディポネクチンによる糖尿病改善効果は限定的であることを示した。</p> <p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>1 型糖尿病は膵β細胞量の減少が主要な病態であり、その防止が重要な治療戦略である。脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンは、抗アポトーシス作用によってβ細胞を保護すると提唱されているが、過去のアディポネクチン投与実験では、一致した結論が示されていない。</p> <p>学位申請者は、アディポネクチンとその受容体（AdipoR1）の反応速度論的な観点から、アディポネクチン投与量よりも受容体発現量こそが重要と考えた。そこで、β細胞由来細胞株 MIN6 への AdipoR1 過剰発現実験、並びにβ細胞特異的 AdipoR1 過剰発現トランスジェニック（AdipoR1 Tg）マウスの作成で、β細胞保護の効果を検証した。</p> <p>まず、AdipoR1 過剰発現 MIN6 細胞と AdipoR1 Tg マウス由来分離膵島を用いた in vitro 解析で、アディポネクチンによる AMPK／AKT のリン酸化活性が増強されることから、AdipoR1 発現量の重要性を示した。しかし、糖尿病 Akita マウスとの交配で得られた AdipoR1 Tg/Akita マウスは有意な耐糖能改善を示さず、電子顕微鏡解析を含む細胞組織学的観察での膵β細胞像やインスリン含量も Akita マウスと変わらず、有意なβ細胞の保護作用は認められなかった。</p> <p>以上の研究は、アディポネクチンのβ細胞における作用の解明に貢献し、将来の糖尿病の創薬の基盤となる研究に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（社会健康医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>以上の研究は、アディポネクチンのβ細胞における作用の解明に貢献し、将来の糖尿病の創薬の基盤となる研究に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（社会健康医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 2 月 7 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			